

File 351:Derwent WPI 1963-2002/UD,UM &UP=200238
(c) 2002 Thomson Derwent

1/5/1
DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

003746758

WPI Acc No: 1983-742960/198334

XRAM Acc No: C83-079734

3-O-substd. ascorbic acid derivs. - useful as angiogenesis inhibitors,
esp. for tumour and arthritis therapy

Patent Assignee: LILLY & CO ELI (ELIL)

Inventor: BARTON R L; BEWLEY J R; BRIGGS S L; KOPPEL G A; PARTON J W

Number of Countries: 012 Number of Patents: 013

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	-Week
GB 2114571	A	19830824				198334 B
AU 8310351	A	19830721				198335
JP 58131978	A	19830806				198337
FI 8300078	A	19830831				198341
DK 8300142	A	19830919				198344
HU 31159	T	19840428				198424
ES 8403118	A	19840601				198429
PT 76083	A	19840614				198429
DD 209455	A	19840509				198436
ZA 8300173	A	19840711	ZA 83173	A	19830111	198444
CA 1181078	A	19850115				198508
ES 8502698	A	19850416				198525
RO 86439	A	19850330				198544

Priority Applications (No Type Date): GB 83907 A 19830113

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
GB 2114571	A		23		

Abstract (Basic): GB 2114571 A

Ascorbic acid derivs. of formula (I) and their salts are new,
(where R1 and R2 are H or R1+R2 is a bond; R3 is OH, NH2 or OR4; R4 and
R5 are 8-22C alkyl, CH2(2-12C)alkenyl, CH2(2-12C)alkynyl,
(1-21C)alkyl-X-(1-21C)alkyl or a gp. of formula (II), (where X is O, CO,
S, NH, N(1-5C)alkyl, SO or SO2; and p+q= 1-6; R4 and R5 being opt.
substd. by 1 or 2 of Cl, Br, F, I, 2-6C alkoxy carbonyl, PhO, OH, CF3,
1-5C alkoxy, NO2, CN, SO3H, PO3H2, di(1-5C alkyl) amino and phthalimido;
R6 is H, F or OR7; R7 and R8 are H, 1-12C alkyl or benzyl, or R7+R8 is
CR9R10; R9 and R10 are H, Ar or 1-10C alkyl opt. substd. By halogen or Ar,
where Ar is phenyl opt. substd. by 1 or 2 of halogen, OH, 1-5C alkoxy, NO2,
CF3 and 1-5C alkyl, provided that only one of R9 and R10 can be H).

(I) are angiogenesis inhibitors useful in the treatment of cancer and
arthritis. They inhibit blood vessel proliferation in 3683 Morris hepatoma,
metastasis of M109 lung carcinoma, vascularisation of 5123D hepatoma,
and collagen-induced oedema. Effective daily doses are 10-100 mg/kg.

Title Terms: SUBSTITUTE; ASCORBIC; ACID; DERIVATIVE; USEFUL; ANGIOGENESIS;
INHIBIT; TUMOUR; ARTHRITIS; THERAPEUTIC

Derwent Class: B02; B03

International Patent Class (Additional): C07D-307/62

File Segment: CPI

19 日本国特許庁 (JP)
12 公開特許公報 (A) 昭58-131978

Sj Int. Cl. ³	通別記号	庁内整理番号	公開 昭和58年(1983)8月6日
C 07 D 307.62		7043-4C	
A 61 K 31.34	ABG	6408-4C	発明の数 3
	ADS	6408-4C	審査請求 未請求
	AED	6408-4C	
C 07 D 405.12		8214-4C	
405.14		8214-4C	
407.04		7431-4C ※	

(全 21 頁)

⑨アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

⑨特 願 昭58-5144
⑨出 願 昭58(1983)1月13日
優先権主張 ⑨1982年1月15日米国(US)
⑨339344
⑨発 明 者 ゼイリー・エイ・コツベル
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナポリス・ナンセツ

ト・レイン7823番地
⑨出 願 人 イーライ・リリー・アンド・カ
ンパニー
アメリカ合衆国インディアナ州
インディアナ・ボリス市イース
ト・マツカーティ・ストリート
307番
⑨代 理 人 弁理士 岩崎光隆 外1名
最終頁に続く

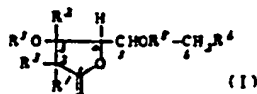
明 細 書

1 発明の名称

アスコルビン酸エーテルおよび関連化合物

2 特許請求の範囲

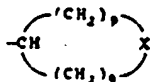
(1) 式(I)で表わされる化合物およびその製法上
許容される塩。



(式中、R¹およびR²は共に水素を意味するか、また
は、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R³はOH、NH₂またはOR⁵を意味す。

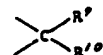
R⁴およびR⁵はそれぞれ(C₁-C₁₂)アルキル、
-CH₂(C₂-C₁₂)アルケニル、-CH₂(C₃-C₁₂)アル
キニル、-(C₇-C₁₂)アルキル-X-(C₇-C₁₂)アル
キル(XはO、CO、S、NH、N(C₁-C₃)アルキル、
SO またはSO₂を意味す)または



(Xは前記と同意義であり、pとqの合計は1-
6である)で表わされる基から選ばれた基を意味
し、このR⁴およびR⁵は非置換または1個もしくは
は2個のCl、Br、F、I、(C₁-C₃)アルコキシアル
ボニル、フェノキシ、OH、CF₃、(C₁-C₃)アロ
キシ、ニトロ、-CN、-SO₂H、-PO₃H₂、ジ(C₁-
C₃)アルキルアミノまたはフタイルドから選ば
れた基で置換されていてもよい。

R⁴はH、F、またはOR⁶を意味す。

R⁶およびR⁷はそれぞれH、(C₁-C₁₂)アルキル
およびベンジルから選ばれた基を意味するか、また
はR⁶およびR⁷が一緒になつて式



(式中、R⁶およびR⁷はそれぞれ、Hを意味するか、
ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは
は2個のハロ、ヒドロキシ、(C₁-C₃)アルコキシ
シ、ニトロ、CF₃および(C₁-C₃)アルキルから
選ばれた基で置換されているフェニル)で置換さ
れていてもよい(C₁-C₁₀)アルキル基を意味するか、

または、置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同意義をなす）を及ぼす。但し R^1 および R^2 の少なくとも一方は H ではない。）で表わされる基を及ぼす。）

(2) 2位と3位の炭素の間に二重結合を形成している特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(3) アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(4) L-アスコルビン酸誘導体である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(5) R^1 または R^2 が (C_1-C_{22}) アルキルである特許請求の範囲(1)~(4)記載の化合物。

(6) R^1 が OR^3 で、 R^2 および R^3 が共に水素である特許請求の範囲(1)~(5)記載の化合物。

(7) R^1 が OR^3 で、 R^2 と R^3 が一緒になって式

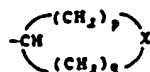


(式中、 R^3 および R^3 は前記と同意義をなす) で表わされる基を形成する特許請求の範囲(1)~(5)記載の化合物。

れていてもよい (C_1-C_{10}) アルキル基を及ぼすか、または置換されていてもよいフェニル（置換フェニルは前記と同意義をなす）を及ぼす。但し R^1 および R^2 の少なくとも一方は H ではない。）で表わされる基を及ぼす。

R^1 は H または R^2 を及ぼし、 R^2 は OH , OR^4 または NH_2 を及ぼす。但し、 R^1 が H 以外の場合は R^2 は OH である。

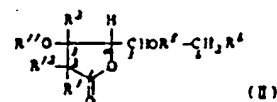
R^1 および R^2 はそれぞれ (C_1-C_{22}) アルキル、 $-CH_2(C_1-C_{22})$ アルケニル、 $-CH_2(C_1-C_{22})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{22})$ アルキル-X- (C_1-C_{22}) アルキル (X は O, CO, S, NH, N (C_1-C_2) アルキル, SO または SO_2 を及ぼす) または



(X は前記と同意義であり、p と q の合計は 1 ~ である) で表わされる基から選ばれた基を及ぼす。この R^1 および R^2 は非置換かまたは 1 個もしくは 2 個の Cl, Br, F, I, (C_1-C_2) アルコキシール

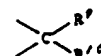
(8) R^1 が水素である特許請求の範囲(1)記載の化合物。

(9) (10) 下記式 (II)



(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を及ぼすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。 R^4 は H, F, または OR^5 を及ぼす。

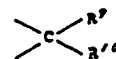
R^1 および R^2 はそれぞれ H, (C_1-C_{22}) アルキル およびベンジルから選ばれた基を及ぼすか、または R^1 および R^2 が一緒になって式



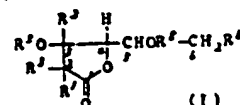
(式中、 R^5 および R^5 はそれぞれ、H を及ぼすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル（1 個もしくは 2 個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_2) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換さ

ギニル、フェノキシ、 OH , CF_3 , (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$, $-SO_3H$, $-PO_3H_2$, ジ、 (C_1-C_2) アルキルアミノまたはフタイル基から選ばれた基で置換されていてもよい。）で表わされる化合物を、式 R^1Z または R^2Z (Z は封鎖基を及ぼし、 R^1 および R^2 は前記と同意義である) で表わされるアルキル化剤と、塩基の存在下に反応させるか、または、

(1) R^1 が H 以外であり、 R^2 が OR^5 を及ぼし、 R^1 および R^2 が一緒になって式

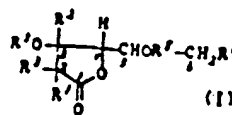


(式中、 R^5 および R^5 は前記と同意義である) で表わされる基を及ぼす(II)式の化合物を酸加水分解して(I)式



(式中、 R^1 は OH , NH_2 または OR^6 を及ぼす。 R^2 は水素を及ぼす。 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 および R^6 は前記

同置換である。但し、 R^2 は水素である。) で表わされる化合物を得ることを特徴とする(1)式



(式中、 R^1, R^2, R^3 および R^4 は前記と同置換を表わし、 R^1 および R^2 は1個と同置換を表わす。) で表わされる化合物を製造する方法。 前記 R^1 または R^2 が (C_1-C_{12}) アルキルである特殊請求の範囲(3)記載の方法。

(3)活性成分として(1)式で表わされる化合物およびその製薬上許容される塩を、/種以上の製薬上許容される賦形剤または担体と共に含有する医薬組成物。

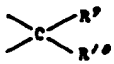


(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を表わすか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

キ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $\gamma(C_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフルイリドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^3 はH、F、または OR^5 を表わす。

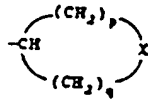
R^3 および R^4 はそれぞれH、 (C_1-C_{12}) アルキルおよびベンジルから選ばれた基を表わすか、または R^3 および R^4 が一連になつて式



(式中、 R^5 および R^6 はそれぞれ、Hを表わすか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(1個もしくは2個のハロ、ヒドロキシル、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_2) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい (C_1-C_{12}) アルキル基を表わすか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同置換を表わす)を表わす。但し R^5 および R^6 の少なくとも一方はHではない。) で表わされる基を表わす。)

R^5 はOH、NH₂または OR^6 を表わす。

R^5 および R^6 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルキニル、 $-(CH_2R^7)_m-Y-R^8$ (m は0から12、 Y はO、Sまたは亜結合を表わす、 R^7 はHまたは (C_1-C_2) アルキルおよび R^8 は (C_1-C_2) シクロアルキル、 (C_2-C_6) シクロアルキニル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルキルまたはアラルキルを表わす)、 $-CH_2(C_1-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X- (C_1-C_{12}) アルキル(XはO、CO、S、NH、 $N(C_1-C_2)$ アルキル、SOまたは SO_2 を表わす)または



(Xは前記と同置換であり、pとqの合計は1〜6である)で表わされる基から選ばれた基を表わす。この R^5 および R^6 は非置換または1個もしくは2個のCl、Br、F、I、 (C_1-C_2) アルコキシカルボニル、フェノキシ、 CH 、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコ

3発明の詳細な説明

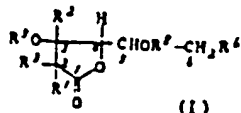
本発明は尿管形成阻害および関節炎阻害活性を示す化合物に関する。

尿管形成は新しい尿管の形成過程を意味し、新しい尿管が増加する現象は、尿管増殖、尿管症、尿管、リウマチ性関節炎(パンス形成)など種々の疾病時にみられる。

自然に存在する尿管形成阻害物質はこれまでに幾つかの研究グループの手により軟骨から採取されており、この尿管形成阻害物質は、膠原酵素(collagenase)などの種々の酵素を阻害することが分つている(T. H. Macphail, "尿管形成阻害物質は多くの疾病に関連づけている" Science, 212: 3748-375(1976年))。また、軟骨の尿管形成阻害物質は、尿管増殖、骨吸収の役割を担う細胞の増殖を阻害することが報告されている。

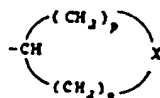
軟骨および他の天然物質から採取された尿管形成阻害物質は蛋白質である。これらは、画少量しか入手できず、その特性は充分検討されていない。既知の構造の尿管形成阻害および関節炎阻害化

化合物が同量野で提供されることが望ましい。
本発明は異質形成異質および同量野と同量野を示す化合物を提供する。より詳しくは、本発明は(1)式で表わされる化合物およびその異質上存在される場を提供する。



(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。
 R^3 はOH、 NH_2 または OR^5 を意味する。

R^4 および R^5 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-CH_2(C_3-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_1-C_{12})$ アルキル-X- (C_1-C_{12}) アルキル(XはO、CO、S、NH、N (C_1-C_{12}) アルキル、SOまたは SO_2 を意味する)または

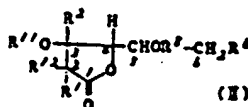


(Xは前記と同量野であり、pとqの合計は1-)

ニルは前記と同量野を意味する)を意味する。但し R^4 および R^5 の少なくとも一方はHではない。)で表わされる基を意味する。)

本発明は、更に、

(a)下記式(II)



(R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記と同量野である。 R^1 はHまたは R^2 (前記で定義)を意味し、 R^3 はOH、 OR^5 (前記で定義)または NH_2 を意味する。但し、 R^4 がH以外の場合は R^3 はOHである。)で表わされる化合物を、式 R^2 または R^3 (式中Zはチートリル、ノシルまたは同量野アルキル類基などのハロゲンまたはハロゲン同量野基を意味し、 R^4 および R^5 は前記と同量野である)で表わされるアルキル化合物と、アルカリ金属低級アルコレートなどの塩基の存在下に不溶性溶液中で反応させるか、または、

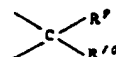
(b) R^4 がH以外であり、 R^5 が OR^5 を意味し、 R^6

110558-131978 (4)

である)で表わされる基から選ばれた基を意味し、 C^1 の R^4 および R^5 は非電換またはノ量もしくは2個の C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 (C_1-C_2) アルコキシカル、フェニル、フエニル、OH、 CF_3 、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_2H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $\text{ジ}(C_1-C_2)$ アルキルアミノまたはフタイル R^6 から選ばれた基で置換されているともよい。

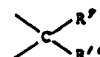
R^4 はH、F、または OR^7 を意味する。

R^5 および R^6 はそれぞれH、 (C_1-C_{12}) アルキルおよびベンジルから選ばれた基を意味するか、または R^5 および R^6 が一緒になって式



(式中、 R^7 および R^8 はそれぞれ、Hを意味するか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(ノ量もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_2) アルコキシ、ニトロ、 CF_3 および (C_1-C_2) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されているともよい (C_1-C_{10}) アルキル基を意味するか、または、置換されているともよいフェニル(置換フ

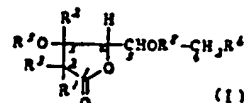
および R^6 が一緒になって式



(式中、 R^7 および R^8 は前記と同量野である)

で表わされる基を意味する(II)式の化合物を加水分解して(1)式で表わされる化合物(但し R^4 および R^5 は水素を意味する)を製造する方法も提供する。

本発明の別の側面は、医薬として用いる(1)式の化合物およびその異質上存在し得る場を提供することである。

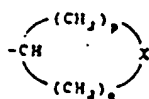


(式中、 R^1 および R^2 は共に水素を意味するか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^3 はOH、 NH_2 または OR^5 を意味する。

R^4 および R^5 はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(CHR^6)_n-Y-R^6$ (nは0から12、YはO、Sまたは二重結合を意味する。 R^6 はHまたは (C_1-C_{12}) アルキルおよび

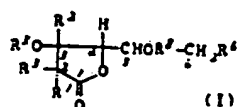
R^{10} は (C_1-C_7) シクロアルキル、 (C_1-C_7) シクロアルキニル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルキル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルキニルまたはアールを成す、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_7-C_{12})$ アルキル、 $-X-(C_7-C_{12})$ アルキル(X はO、CO、S、NH、N (C_1-C_7) アルキル、SOまたはSO₂を成す)または



(X は前記と同意味であり、 p と q の合計は1〜6である)で成される基から選ばれた基を成す。この R^9 および R^{10} は非置換または/或もしくは2個のCl、Br、F、I、 (C_1-C_7) アルコキシカルボニル、フェノキシ、OH、CF₃、 (C_1-C_7) アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_2H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $\nu(C_1-C_7)$ アルキルアミノまたはフタリイドから選ばれた基で置換されていてもよい。

R^4 はH、F、またはOR⁷を成す。

R^7 および R^8 はそれぞれH、 (C_1-C_{12}) アルキル



(式中、 R^6 および R^7 は共に水素を成すか、または、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成する。

R^8 はOH、NH₂またはOR⁹を成す。

R^9 および R^{10} はそれぞれ (C_1-C_{12}) アルキル、

$-CH_2(C_2-C_{12})$ アルケニル、 $-(CHOR^{10})_m-Y-R^{10}$

(m は0から12、 Y はO、Sまたは硫結合を成す。

R^{10} はHまたは (C_1-C_7) アルキルおよび

R^{10} は (C_2-C_7) シクロアルキル、 (C_2-C_7) シ

クロアルケニル、 (C_7-C_{12}) ビシクロアルキル、

(C_7-C_{12}) ビシクロアルケニルまたはアールを

成す)、 $-CH_2(C_2-C_{12})$ アルキニル、 $-(C_7-C_{12})$

アルキル、 $-X-(C_7-C_{12})$ アルキル(X は

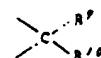
O、CO、S、NH、N (C_1-C_7) アルキル、SOまたは

SO₂を成す)または

(以下余白)

198158-11978(5)

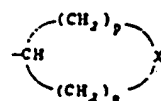
およびベンジルから選ばれた基を成すか、または R^9 および R^{10} が一連になつて式



(式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ、Hを成すか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(/或もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_7) アルコキシ、ニトロ、CF₃および (C_1-C_7) アルキルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されていてもよい (C_1-C_{12}) アルキル基を成すか、または、置換されていてもよいフェニル(置換フェニルは前記と同意味を成す)を成す。但し、 R^9 および R^{10} の少なくとも一方はHではない。)で成される基を成す。)

本発明はまた、活性成分として(I)式の化合物およびその製薬上許容し得る塩を、/或以上の製薬上許容し得る賦形剤と共に含有する医薬組成物により、具体化される。

(以下余白)



(X は前記と同意味であり、 p と q の合計は1〜6である)で成される基から選ばれた基を成す。この R^9 および R^{10} は非置換または/或もしくは2個のCl、Br、F、I、 (C_1-C_7) アルコキシカル

ボニル、フェノキシ、OH、CF₃、 (C_1-C_7) アルコ

キシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-SO_2H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $\nu(C_1-C_7)$

アルキルアミノまたはフタリイドから選ば

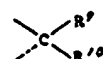
れた基で置換されていてもよい。

R^4 はH、F、またはOR⁷を成す。

R^7 および R^8 はそれぞれH、 (C_1-C_{12}) アルキル

およびベンジルから選ばれた基を成すか、または

は R^9 および R^{10} が一連になつて式



(式中、 R^9 および R^{10} はそれぞれ、Hを成すか、ハロ、フェニルまたは置換フェニル(/或もしくは2個のハロ、ヒドロキシ、 (C_1-C_7) アルコ

、ニトロ、 CF_3 および (C_6H_5) アチルから選ばれた基で置換されているフェニル)で置換されているもよい (C_6H_5) アチル基を及ぼすかまたは、置換されているもよいフェニル(置換フェニルは前記と同意義を及ぼす)を及ぼす。但し R^1 および R^2 の少なくとも一方はHではない。)で置換される基を及ぼす。)

(I)式において、2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し R^1 がOHである化合物は、アスコルビン酸またはイソアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。 R^1 と R^2 共に水素であり R^3 がOHである化合物は、ジヒドロアスコルビン酸またはジヒドロイソアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R^1 が NH_2 、 R^2 がOHを及ぼす化合物はスコルバイン酸(scorbaine acid)のエーテル類を及ぼす。2位と3位の炭素の間に二重結合を形成し、 R^1 がHまたは R^2 を及ぼす化合物は、デオキシアスコルビン酸のエーテル類を及ぼす。

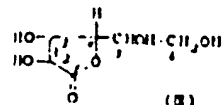
アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸は

称され、L-グルコフラノースの異性体である。同様に、D-アスコルビン酸はD-グルコフラノースの異性体である。イソアスコルビン酸はグルコフラノースの異性体である。上記(II)式の4つの化合物は、体系的に2-オキソ-2-デ-ジヒドロキシ-3-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランの異性体として命名できる。即ち、L-アスコルビン酸ならば、 $C_6(R)C_2(S)$ -2-オキソ-2-デ-ジヒドロキシ-3-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランとなる。しかし、ヘキサクロン酸を用いた命名法で以後の(式)の化合物を称することにする。

(以下余白)

HNCS3-131978 (8)

(II)式で置換されることがある。



(II)式において、4位と5位の炭素は不斉炭素であるので、(II)式は3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の2つの立体異性体を及ぼす。この2つの立体異性体の絶対的立体化学配置およびそれらに対応する名称は以下の通りである。

$C_6(R)C_2(S)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-アスコルビン酸

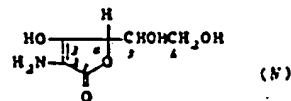
$C_6(R)C_2(R)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-イソアスコルビン酸

$C_6(S)C_2(R)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-アスコルビン酸

$C_6(S)C_2(S)$ -3-アトヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-イソアスコルビン酸

L-アスコルビン酸(ビタミンC)は3-アト3'-L-グルコフラノラクトン(エノール型)とも

スコルバイン酸およびイソスコルバイン酸は(N)式で置換される。



(N)式の化合物は、体系的に2-オキソ-2-デ-ジヒドロキシ-3-(1,2-ジヒドロキシエチル)-2,3-ジヒドロフランと称される。しかし、(II)式の化合物の一般名と同じように、上記の化合物は、3-アト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)の異性体として称することにする。上記の分子中においても炭素に4位と5位の2つの不斉炭素が存在するので、上記式により4つの立体異性体が表れ、その絶対的配置は以下の通りである。

$C_6(R)C_2(S)$ -3-アト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：L-スコルバイン酸

$C_6(R)C_2(R)$ -3-アト-2-アミノヘキサクロン酸ラクトン(エノール型)：D-スコルバイン酸

としても、2位と3位のヒドロキシル基とアルキル基との相対的反応性により、ある程度の反応が2位で起こる。かくして形成したキノイドとビエーテル体の混合物は、クロマトグラフィーにより容易に分離し得る。R¹およびR²が共に水素である場合、R¹とR²のどちらか一方が部分的にアルキル化されて、例えば、2位と3位にエーテル基を有するジエーテル体形成することも起こり得るが、このようなジエーテル体もクロマトグラフィーで分離できる。

上記の反応は、DMSO（ジメチルスルホキシド）、DMF（N,N-ジメチルホルミルアミド）、アセトニトリル、ニトロメタン、ジエチルスルホキシドなどの不活性共通溶媒中で行なう。反応は0℃〜50℃の範囲内の都合の良い温度で行ない得るが、通常は常温で行なう。好ましい溶媒はナトリウムメトキシドである。

ある特定の条件下では、特に3位または6位のヒドロキシとの置換反応が起こる場合は、（ γ -アスコルビン酸エーテル）ヒドロキシとの置換反応が起こる場合は、（ γ -アスコルビン酸の γ -アセトニド）（IV）式に

755-131978 (9)
てR¹とR²が一致し、（ γ -アスコルビン酸を形成している）をアルキル化し、酸（酢酸、HClなど）で処理してアリアル基を除去することにより特に純粋な形で分離し得る。この方法により2位および/または3位のエーテル基に基を与えることなくアリアル基を選択的に加水分解できる。

出発物質である（IV）式で表わされるアリアルおよびアセタールは、ジヒキサンまたは他の不活性無水共通溶媒中で過剰のメイスル（例えば塩化亜鉛など）の存在下で反応させるなどの方法により製造する。

スコルビン酸のエーテル、アセタールおよびアセタールはアスコルビン酸やイソアスコルビン酸のエーテルなどと同じ方法で製造するが、以上の2位の炭素にはアミン官能基が付加しているので3位でしかエーテルが形成されないことは自明である。

R¹およびR²が共に水素である（I）式の化合物は、アスコルビン酸およびイソアスコルビン酸に同じ

て上記で例示した方法を用いてジヒドロアスコルビン酸から直接製造する。

以下に実施例を示して本発明を更に例示する。

実施例1

3-O- γ -ブチル- γ -アスコルビン酸（化合物1）

γ -アスコルビン酸（33g）、ナトリウムメトキシド（10.2g）、 γ -ブチル（34.5g）およびDMSO（250ml）から成る組成で反応液を調製し、常温で攪拌して、用過クロマトグラフィーで反応の経過を追跡した。24時間後、反応液を酢酸エチル（500ml）に加えた。上記の反応で生成する3-O- γ -ブチル- γ -アスコルビン酸が沈降するのでこれを回収し、酢酸エチル（300ml）を加えると、更に沈降が生じた。得られた沈降を合し、メタノール（500ml）に溶解した。（重量=約50g）採取した黄色結晶をメタノール（500ml）に溶解し、シリカゲル（50g）を加えて、溶液を真空下に蒸発乾燥した。

クロマトグラフィーのカラムは以下の方法で調製した。シリカ60（100g）をヘキサン（500ml）と混和して、3〜4mmの厚さの層を敷いたグラスウールを有するガラスのクロマトグラフィーカラムに真空雰囲気中で充填した。シリカゲルを約30分間を要して層内に充填し、更に3〜4mmの厚さの層を敷いた。どちらの場合も層を平らにすることが必要であった。次に、シリカ-沈降乾燥混合物をヘキサンと混和し、この溶液をカラムの最上部に注意深く加えた。次に、ヘキサンに混和したシリカ（約5g）を加えた。2つの新しいシリカ層が最面に積まるまで、カラムを再び真空雰囲気中に15〜30分間放置した。最後に、層状の砂（3〜4mm）を加えた。

クロマトグラムは以下の様にして展開した。酢酸エチルとトルエンの1:1溶液（5ml）をカラムに通じたが、所望の γ -アスコルビン酸エーテルは殆んど溶出されなかつた。次に、酢酸エチルとトルエンの3:1溶液（5ml）を溶剤としてカラムに通じると、所望のエーテルの殆んどが溶

出した。得られた結果をみると、3-0-0-0-ブチル-アスコルビン酸が得られた。その分析値は以下の如くである。

計算値: C, 52.72; H, 6.94

実測値: C, 52.65; H, 6.72

マス・スペクトル・ピーク: 232 (分子イオン), 172, 145, 100, 85, 71, 57, 41, 29

上記の方法で調製される他の化合物としては以下のものが挙げられる。

3-0-(2,6-ジクロロベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物2)

計算値: C, 46.59; H, 3.61; Cl, 21.16

実測値: C, 46.34; H, 3.53; Cl, 20.88

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン), 192

3-0-アリル-L-アスコルビン酸 (化合物3)

マス・スペクトル・ピーク: 216 (分子イオン), 156, 138, 40

2,3-ジ- (0-アリル)-L-アスコルビン

計算値: C, 54.93; H, 6.61; P, 4.68

実測値: C, 55.07; H, 6.62; P, 4.49

マス・スペクトル: 288 (分子イオン)

3-0-(1,9-カルボキシ-9-メチル)-L-アスコルビン酸 (化合物8)

計算値: C, 56.66; H, 2.83

実測値: C, 56.93; H, 2.55

マス・スペクトル・ピーク: 361 (分子イオン), 58

3-0-0-ペンタデシル-L-アスコルビン酸 (化合物9)

収量: L-アスコルビン酸 1.531 から 3.61

2,3-ジ- (0-0-ペンタデシル)-L-アスコルビン酸 (化合物10) [モノエーテル体と

同じ反応から得る]

計算値: C, 72.49; H, 11.48

実測値: C, 72.64; H, 11.28

収量: 1.261

3-0-(2-プロキエトキシエチル)-L-アスコルビン酸 (化合物11)

酸 (化合物4)

計算値: C, 56.55; H, 6.19

実測値: C, 56.12; H, 5.93

マス・スペクトル・ピーク: 236 (分子イオン), 216, 174, 138, 40

3-0-0-デシル-L-アスコルビン酸 (化合物5)

収量: L-アスコルビン酸 3.301 から 2.831

マス・スペクトル・ピーク: 344 (分子イオン), 284, 177, 145, 116, 100, 85, 71, 61, 57, 43, 29

3-0-(3-プロモベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物6)

収量: L-アスコルビン酸 1.761 から 1.9861

計算値: C, 48.24; H, 3.80; Br, 22.15

実測値: C, 48.45; H, 3.57; Br, 22.94

pKa = 10.50

3-0-(3-フルオロベンジル)-L-アスコルビン酸 (化合物7)

収量: L-アスコルビン酸 2.231 から 4.1941

計算値: C, 56.72; H, 6.62; Br, 24.43

実測値: C, 56.46; H, 6.92; Br, 24.23

マス・スペクトル・ピーク: 328, 326, 382, 58

3-0-(3-フェノキシプロピル)-L-アスコルビン酸 (化合物12)

計算値: C, 58.06; H, 5.85

実測値: C, 58.17; H, 5.59

マス・スペクトル・ピーク: 310 (分子イオン)

3-0-(3-フタルイドエチル)-L-アスコルビン酸 (化合物13)

マス・スペクトル・ピーク: 349 (分子イオン),

193, 174, 161, 148, 130, 102, 76, 44, 25

3-0-(0-ヘキサデシル-L-アスコルビン酸 (化合物14)

計算値: C, 65.97; H, 10.07; O, 2.397

実測値: C, 66.24; H, 9.84; O, 2.407

測定: pKa = 11.10

赤外線スペクトル: 1730, 1695, 1650 cm⁻¹

2,3-ジ- (0-0-ヘキサデシル)-L-ア

1-アスコルビン酸 (化合物 13)

計算値: C. 73.03; H. 11.61; O. 15.36

実測値: C. 72.92; H. 11.58; O. 15.07

赤外線スペクトル: ν 1740, 1680 cm^{-1}

測定: 測定による基調し

3-O- α -ヘプタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物 16)

計算値: C. 66.63; H. 10.21

実測値: C. 66.37; H. 9.93

赤外線スペクトル: ν 1760, 1710, 1693 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 414 (分子イオン),

334, 177, 116, 97

3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン

酸 (化合物 17)

計算値: C. 67.26; H. 10.35

実測値: C. 67.21; H. 10.37

赤外線スペクトル: ν 1757, 1703, 1690 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 428 (分子イオン),

2, 3- α - α -オクタデシル-L-アスコルビ

ン酸 (化合物 18)

マス・スペクトル・ピーク: 300 (分子イオン),

240, 147, 125, 89

3-O-(α -クロロベンジル)-L-アスコ

ルビン酸 (化合物 22)

計算値: C. 52.93; H. 4.36; Cl. 11.79

実測値: C. 52.71; H. 4.21; Cl. 11.86

赤外線スペクトル: ν 1755, 1693 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$: δ 1.7036, 1.5009, 1.3563,

1.3252, 1.2253, 1.2242, 1.1273, 7.463,

7.106, 6.238, 6.182

3-O-(3-トリフルオロメチルベンジル)

-L-アスコルビン酸 (化合物 23)

計算値: C. 50.31; H. 3.92; F. 12.05

実測値: C. 50.59; H. 3.40; F. 12.00

赤外線スペクトル: ν 1755, 1693 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 334 (分子イオン),

295, 274, 228, 159

$^{13}\text{C NMR}$: δ 1.7032, 1.4294, 1.1285, 7.466

7.114, 6.262, 6.181

3-O-(3-メチルベンジル)-L-アスコ

115458-131978 (11)

計算値: C. 74.07; H. 11.84

実測値: C. 74.31; H. 12.07

赤外線スペクトル: ν 1770, 1680 cm^{-1}

3-O- α -アコシル-L-アスコルビン酸
(化合物 19)

マス・スペクトル: 436 (分子イオン)

赤外線スペクトル: ν 1670, 1703, 1758, 3436 cm^{-1}

3-O-ベンジル-L-アスコルビン酸 (化
合物 20)

計算値: C. 52.65; H. 5.30

実測値: C. 52.53; H. 5.60

マス・スペクトル・ピーク: 266 (分子イオン),

228, 166, 148, 107, 91

赤外線スペクトル: ν 1760, 1693 cm^{-1}

3-O-(3-クロロベンジル)-L-アスコ
ルビン酸 (化合物 21)

計算値: C. 52.93; H. 4.36; Cl. 11.79

実測値: C. 52.77; H. 4.10; Cl. 12.09

赤外線スペクトル: ν 1740, 1690, 1680 cm^{-1}

ルビン酸 (化合物 24)

計算値: C. 60.00; H. 5.75

実測値: C. 60.21; H. 5.82

赤外線スペクトル: ν 1740, 1685, 1673 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 280 (分子イオン), 262, 186, 162, 134, 105, 91

3-O-(2,3-ジメチルベンジル)-L-

アスコルビン酸 (化合物 25)

計算値: C. 61.23; H. 6.17

実測値: C. 61.02; H. 6.22

赤外線スペクトル: ν 1755, 1693 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 294 (分子イオン), 174, 158, 147, 131, 119, 91

3-O- α -オクタデシル-D-アスコルビ
ン酸 (化合物 26)

計算値: C. 62.31; H. 10.4

実測値: C. 62.1; H. 10.4

赤外線スペクトル: ν 1700, 1755, 2840, 2903 cm^{-1}

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

測定: $pK_a = 1.100$

3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン酸
(化合物27)

計算値: C, 67.3; H, 10.4

実測値: C, 66.8; H, 9.3

測定: $pK_a = 1.60$

マス・スペクトル: 428 (分子イオン)

赤外線スペクトル: ν 1695, 1755, 2840, 2905 cm^{-1}

3-O-(2-メチルペンチル)-L-アスコルビン酸
(化合物28)

計算値: C, 60.00; H, 11.0; O, 3.42

実測値: C, 59.9; H, 11.0; O, 3.41

測定: $pK_a = 1.078$

マス・スペクトル: $M^+ = 280$

赤外線スペクトル: ν 1685, 1750, 3370 cm^{-1}

3-O-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-O- α -オクタデシル-L-アスコルビン酸
塩酸塩 (化合物29)

計算値: C, 62.31; H, 10.26; N, 2.55;

115858-131978 (12)

C, 64.4

実測値: C, 63.0; H, 10.3; N, 2.69;

C, 66.6

赤外線スペクトル: ν 1762, 1673 cm^{-1}

測定: $pK_a = 2.0$

マス・スペクトル・ピーク: 513, 482, 413, 344, 260, 201, 160

3-O-(3-テトラヒドロベンジル)-L-アスコルビン酸
(化合物30)

赤外線スペクトル: ν 1690, 1760 cm^{-1}

マス・スペクトル: 300 (主たるピーク)

実施例2

3-O- α -ブチル-5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸
(化合物31)

実施例1の方法に従って、DMSO (150 ml), 5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物33) (15 g), ナトリウムノトロント (2.24 g) およびヨウ化n-ブチル (105 g) で反応を調製した。これを室温で約2日間攪拌して、反応が實質的に完了していることをTLC

計算値: C, 59.62; H, 11.63

実測値: C, 59.33; H, 11.49

マス・スペクトル・ピーク: 149, 91, 77, 59, 44, 30, (強いピーク) 322 (M^+), 281, 247, 223, 174, 18

実施例3

3-O- α -ブチル-L-アスコルビン酸
(化合物1)の別途合成法

実施例2で合成した3-O- α -ブチル-5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (約0.5 g) を水酢酸 (200 ml) に溶解し、水 (5 ml) を加えて室温で攪拌した。約15時間後に生成物のおよそ50-60%が現れていることがTLCにより分った。そこで、反応液を室温で更に48時間攪拌すると、ベンジリデン基から3-O- α -ブチル-L-アスコルビン酸への変換が實質的に完了していることがTLCにより分った。生成物をろ過してメタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:1) を用いたプレパラティブ

で確かめた。反応液を酢酸メチル (600 ml) で抽出し、酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和溶液 (300 ml) で抽出した。酢酸エチル抽出液を乾燥し、木炭で脱色し、ろ過して、ろ液から溶媒を真空蒸去すると、約15%の収率を得た。シリカのプレパラティブTLCは3つの帯を示した (メタノール/トルエン/酢酸エチル (1:2:2) 溶媒系使用)。所望の α -ブチルエーテルを含む帯をプレパラティブ・プレートから取り出し、同じ溶媒系で抽出し、酢酸エチル/トルエン (1:2) 溶媒系を用いて再度クロマトグラフィーにかけて、3-O- α -ブチル-5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸を得た。最終収量: 35 g。

マス・スペクトル・ピーク: 320 (分子イオン), 247, 223, 179, 149, 107, 91, 77, 56, 32, 43, 29, 18

上記の方法により更に次の化合物が得られる。

3-(2-メトキシエチル)-5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸
(化合物32)

所およびその他の物理化学的測定法により、実例1の生成物が異なる形で得られたことが分つた。

実例2

5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸 (化合物33)

アスコルビン酸(88.1g)をp-クロロフェン(400ml)中でスラリー化し、塩化亜鉛(200g)をゆっくり加え、得られた混合液を1時間攪拌した。次に、ベンズアルデヒド(100ml, 10.4g)を加えて、常温で約24時間攪拌し、酢酸エチル(500ml)で抽出した。酢酸エチル抽出液を塩化ナトリウム飽和水溶液で3回に分けて抽出した。酢酸エチル層液を乾燥し、活性化した木炭で処理し、セルローズでろ過した。酢酸エチルを蒸留すると、5,6-O-ベンジリデン-L-アスコルビン酸が結晶化した。

計算値: C, 59.09; H, 4.58

実測値: C, 59.17; H, 4.34

収量 = 1.23g

上記の方法で調製される他のアセタール類とし

114058-131778 (13)

ては次の様なものが得られる。

5,6-O-(2-フェニルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物34)

計算値: C, 60.4; H, 5.1

実測値: C, 60.3; H, 5.2

赤外線スペクトル: ν 3238, 1733, 1664 cm^{-1}

マス・スペクトル: M^+ = 278

5,6-O-ランゲリデン-L-アスコルビン酸 (化合物35)

赤外線スペクトル: ν 1663, 1750, 2840, 2920 cm^{-1}

測定: $pK_a = 4.48$

マス・スペクトル: M^+ = 327

実例3

5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物36)

L-アスコルビン酸(88.1g)とp-クロロフェン(400ml)、塩化亜鉛(200g)およびアセトン(500ml)で反応液を調製し、常温で1時間攪拌して、トルエン-ノルチル(1:1)溶液を

3300 cm^{-1}

5,6-O-(1-ペンシル-2-フェニルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物38)

計算値: C, 68.5; H, 5.4

実測値: C, 68.3; H, 5.6

赤外線スペクトル: ν 1660, 1740 cm^{-1}

測定: $pK_a = 4.55$

マス・スペクトル・ピーク: 369, 354, 277

(以下永口)

溶媒として用いてシリカ60カラムで洗淨した。洗淨物(600ml)を採取し、層液を真空蒸留した。アセトンを加え、固形生成物を採取した。この結晶をトルエンで洗淨して、5,6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸を回収した。収量: 3.66g。この化合物の物理的性状は以下の如くであつた。

赤外線スペクトル: ν 1670, 1760, 3000, 3250 cm^{-1}

測定: $pK_a = 4.10$

マス・スペクトル・ピーク: 316 (M^+), 201

上記の方法に従つて、以下のケタールが調製される。

5,6-O-(1-クロロノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸 (化合物37)

計算値: C, 43.1; H, 4.4; O, 32.3; Cl, 14.2

実測値: C, 43.4; H, 4.5; O, 32.3; Cl, 13.9

測定: $pK_a = 4.10$

マス・スペクトル・ピーク: 350 (M^+), 201

赤外線スペクトル: ν 1670, 1770, 3000

実例 6

3-O- α -オクタゲリル- β -D-0-(1-
ノルメチラゲン)-L-アスコルビン酸 (化
合物 37) の調製

β -D-0-(1-ノルメチラゲン)-L-ア
スコルビン酸 (20g)、ナトリウムメタレート
(3g)、異化 α -オクタゲリル (3.0g) は
および DMSO (400ml) で調製した反応液を常
温で約 3 日間攪拌した。水および酢酸エチルを加
え、酢酸エチル層を分取して、その層に含まれる
希望の 3-O- α -オクタゲリル- β -D-0-(1-
ノルメチラゲン)-L-アスコルビン酸を常用
例 1 の方法で精製した。クロマトグラフィー後、
精製した 3-O- α -オクタゲリル- β -D-0-
(1-ノルメチラゲン)-L-アスコルビン酸
(約 1.42g) を得た。

計算値: C, 69.2; H, 10.3

実測値: C, 69.2; H, 10.4

赤外線スペクトル: ν 1705, 1760, 2870,
2930 cm^{-1}

測定: $pK_a = 1.24$

測定: $pK_a = 2.80$

マス・スペクトル・ピーク: 302, 287

3-O-(2-エトキシエチル)- β -D-0-
(1-ノルメチラゲン)-L-アスコルビン酸
(化合物 43)

測定: $pK_a = 1.03$

マス・スペクトル・ピーク: 288, 273

赤外線スペクトル: ν 1495, 1765, 2990 cm^{-1}

3-O-(2-プロモエトキシエチル)- β -D-
0-(1-ノルメチラゲン)-L-アスコ
ルビン酸 (化合物 44)

計算値: C, 42.5; H, 5.2

実測値: C, 42.7; H, 5.4

測定: $pK_a = 1.04$

マス・スペクトル・ピーク: 368, 353

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770, 3010,
3300 cm^{-1}

2,3-O- α -オクタゲリル- β -D-0-
(1-ノルメチラゲン)-L-アスコルビン酸
(化合物 45)

112458-131978 (14)

マス・スペクトル・ピーク: 468, 453

上記の方法で調製し得る他のアタラクシドとして
は次のようなものが挙げられる。

3-O-(2,3-ジノルメチラゲン)- β -D-
0-(1-ノルメチラゲン)-L-アスコ
ルビン酸 (化合物 46)

測定: $pK_a = 1.039$

赤外線スペクトル: ν 1700, 1750, 3340 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 394, 379

3-O-(2-ブタリル-1,1-ジエチル)- β -D-
0-(1-ノルメチラゲン)-L-アスコルビ
ン酸 (化合物 47)

測定: $pK_a = 1.032$

マス・スペクトル・ピーク: 389, 374

赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 3220 cm^{-1}

3-O-(エトキシカルボニルノル)- β -D-
0-(1-ノルメチラゲン)-L-アスコ
ルビン酸 (化合物 48)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1760, 3000,
3340 cm^{-1}

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル: 721 (M^+)

3,4-ビス-0-(4-シアノベンジル)- β -D-
0-(1-ノルメチラゲン)-L-アスコ
ルビン酸 (化合物 49)

測定: 測定できる基無し

赤外線スペクトル: ν 1690, 1750, 2260,
3000 cm^{-1}

マス・スペクトル・ピーク: 378, 363

2,3-ビス-0-(4-フルオロベンジル)-
 β -D-0-(1-ノルメチラゲン)-L-ア
スコルビン酸 (化合物 50)

赤外線スペクトル: ν 1690, 1765, 2905,
2940, 3005, 3065 cm^{-1}

測定: 測定できる基無し

マス・スペクトル・ピーク: 432, 214

3-O-(4-ニトロベンジル)- β -D-0-
(1-ノルメチラゲン)-L-アスコルビン酸
(化合物 51)

測定: $pK_a = 1.010$

マス・スペクトル・ピーク: 331, 336
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770, 3360,
 3420 cm^{-1}
3-O-(3-フェノキシプロピル)-5,6-
O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビ
ン酸(化合物49)
 計算値: C, 64.7; H, 6.3
 実測値: C, 52.9; H, 1.7
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1780, 3380,
 3420 cm^{-1}
 測定: $pK_a = 1.07$
 マス・スペクトル・ピーク: 350, 335
3-O-6-オクタデシル-5,6-O-(1-
クロロノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸
(化合物50)
 計算値: C, 64.5; H, 2.4; O, 12.1; Cl, 2.1
 実測値: C, 64.5; H, 2.5; O, 12.0; Cl, 2.3
 測定: $pK_a = 2.0$
 マス・スペクトル・ピーク: 502, 453
 赤外線スペクトル: ν 1703, 1773, 2860,

3940, 3040 cm^{-1}
3-O-6-ペンタデシル-5,6-O-(1-
ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(化合
物51)
 赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 2870,
 3940 cm^{-1}
 測定: $pK_a = 1.07$
 マス・スペクトル・ピーク: 426, 411
2,3-O-6-6-ペンタデシル-5,6-O-
(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸
(化合物52)
 測定: 測定する基無し
 赤外線スペクトル: ν 1690, 1770, 2885,
 3940 cm^{-1}
 マス・スペクトル・ピーク: 636, 621
3-O-(3-フルオロベンジル)-5,6-O-
(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン
酸(化合物53)
 計算値: C, 52.3; H, 2.3; F, 1.9
 実測値: C, 52.1; H, 2.1; F, 1.6

赤外線スペクトル: ν 1703, 1760, 3320 cm^{-1}
 マス・スペクトル・ピーク: 324, 309
2,3-ビス-O-(4-シアノベンジル)-5,
6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコ
ルビン酸(化合物54)
 マス・スペクトル・ピーク: 446, 431
 測定: 測定する基無し
 赤外線スペクトル: ν 1690, 1780, 2250,
 2910, 3000 cm^{-1}
2,3-ビス-O-(2-ノルチルベンジル)-5,
6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコ
ルビン酸(化合物55)
 赤外線スペクトル: ν 1703, 1780, 2950,
 3030 cm^{-1}
 測定: 測定する基無し
 マス・スペクトル・ピーク: 424, 409
3-O-(1-1-ヒドロキシシクロヘキシル)-5,
6-O-(1-ノルチルエチリデン)-L-アスコ
ルビン酸(化合物56)
 赤外線スペクトル: ν 1710, 1780, 3940

3340 cm^{-1}
 測定: $pK_a = 1.077$
 マス・スペクトル・ピーク: 387
3-O-(4-シアノベンジル)-5,6-O-(1-
ノルチルエチリデン)-L-アスコルビン酸(
化合物57)
 測定: $pK_a = 1.080$
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1763, 3000,
 3515 cm^{-1}
 マス・スペクトル・ピーク: 397, 282
3-O-ノルチル-5,6-O-(1-ノルチルエ
チリデン)-L-アスコルビン酸(化合物58)
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}
 $^1\text{H-NMR}$: δ 1.3-1.8 (2-重線, 6H), 3.7-
 4.5 (多重線, 7H)
3-O-6-ブチル-5,6-O-(1-ノルチル
エチリデン)-L-アスコルビン酸(化合物59)
 赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}
 $^1\text{H-NMR}$: δ 0.8-1.2 (三重線, 3H), 1.3-1.8 (多

1-0-0-ヘキサン-16-0-(1-14
キエチラゲン)-7-アスコルビン酸(化合物
60)

赤外線スペクトル: ν 1770, 1770 cm^{-1}

1908: 806 (2-重譜, 4H), 13-16 (多重譜, 12H), 465-47 (二重譜, 1H)

1-0-0-ザンカ-24-0-(1-17年
エタリゲン)-L-アスコルビン酸(化合物6/)

マニ・スペクトル・ピーク: 356.345

赤外吸収スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}

儀器：805(2-直線, 6H), 13-17(多直線, 20H), 465-47(二直線, 1H)

3-0-(2-ノトキシエチル)-26-0-
(ノ-メチルエチリデン)-L-アスコルビン酸
(化合物42)

赤外線スペクトル: ν 1700, 1770 cm^{-1}

HOOR: 8 23-24 (2-重鎖, 4H), 538
(1-重鎖, 3H), 26-472 (多重鎖, 8H)

实例例2

2-0-ペンリル-3-0-0-ヘキサデシル

-L-アスコルビン酸(化合物63)の調製

3-0-0-ヘキサゲン-1-アスコルビ
ン酸(0.7g)を無水DMF(7.5ml)に溶解し
た。この溶液を、電気攪拌器、電磁棒の管より
追加用漏斗を接続した300ml容の3頸付丸底フ
ラスコに入れたH₂(2.5g, 1.1mol)の無水DMF
(100ml)溶液に、室温で電氣攪拌装置の中につ
りに加えた。反応液を25分間(H₂の発生が止
まるまで)攪拌すると、3-0-0-ヘキサゲン-
1-アスコルビン酸の(2位のヒドロキシの)
ナトリウム塩が生成した。塩化ベンジル(0.295
g)の無水DMF(2.5ml)溶液を加え、室温で約
50分間攪拌した。反応温度を90℃まで上げ、
更に50分間攪拌した。反応液を冷却し、塩化ナ
トリウム飽和水中層(食塩水)を加え、酢酸エチ
ルで抽出した。酢酸エチル抽出物を食塩水で洗浄
して乾燥した。乾燥した抽出物を木炭で脱色し、
尹通して、揮発性成分を真空除去した。得られた
黄色のシロップを、厚層剤として酢酸エチル-ト
ルエン(1:9)を用いたシリカゲル40のクロ

マトグラフィーにかけた。γ射线で所望の生成物を包有することを確認した分画を合し、帯域を除去すると、精製したγ-オーペンシクル-γ-オーホーヘキサデシル-ヒューアスコルビン酸を含む黄色のろう状固形物(γサブ母)を得た。収率: 6.1%。

計算値: C. 7099; H. 245

號碼：C.740518.263

¹H NMR: δ 7.35 (一重線, 1H), 5.1 (一重線, 2H)

マス・スペクトル・ピーク: 490(M⁺), 452
198, 138, 123, 177, 116, 91

赤外線スペクトル： ν 1761, 1672 cm^{-1}

当薬は（成長過程の一環として）血管の形成を促進させ、その過程により、充分な血管供給系を形成することができるが、前述した如く、本用明化合物は、血管の形成が行なわれる際に脈管形成因子の作用を阻害する。生体内系におけるこの脈管形成因子血管作用を及ぼす1つの方法は次の試験方法によるものである。

尿管形成因子を含むライソゾームミトコンドリアのペレットを、3683オリス肝癌 (Morris hepatoma) から調製する。このペレットを1%フィコル (Ficoll) (フーズル) で希釈した。この希釈に応じて、ライソゾームミトコンドリアペレットの注射による染色の濃率に対して8〜10本の染色血管 (capillary vessels) が生成するようにになる。この限の希釈は、ライソゾームミトコンドリア調製液当りの尿管形成因子の量を、試験される閉鎖血管の数が8〜10本の染色内になるように高低させて調整する。

次に、比重2.0~2.2の1.5 SFF / NDC系融性マックスの各々の左側を測定し、5匹づつの3群に分ける。第1群には、1.5%フィコルで希釈したライソゾームミトコンドリア膜製剤(0.20 cc)を体膜に皮下注射した。その後、第1群のマックス各々に、被検化合物を標準容量に溶解または懸濁した液(0.5 cc)を腹腔内投与する。この際、最初の投与量は通常300 mg / 群とする。この濃度で毒性が現われる場合は、全てのマックスが生

川製58-13197a (17)

$$\text{出血率}(\%) = \left(1 - \frac{10 \times (\text{対照鼠})}{10 \times (\text{被験鼠投与鼠})} \right) \times 100$$

〔式中、10とは鼠の体重の平均値を意味す〕

下記の例1、例2、例3に試験結果を示す。

例1は(1)式においてR¹とR²が共にHである化合物に關し、例2はR¹とR²とでノノルネオタリジン基を形成する化合物に關し、例3はR¹とR²とがベンジリジン基その他の基を有する化合物に關する。

本発明化合物の1つである3-O-ノノルネオタリジン-5-O-ノノルネオタリジン-1-アスコルビン酸の、通常による投与形態を包含する態様について種々の用量を用いて試験した。その試験結果を同表に示す。

(以下余白)

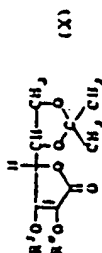
と用ゐるようになる用量まで2週間投与を行なう。例2鼠のマウスには、7(1)で用ゐたライツノーム-ミトコンドリア阻害剤(0.5cc)を皮下に皮下注射し、例3(0.5cc)のものを腹腔内投与する。マウスを3週間後に屠殺し、マウスを各々屠殺した方を上にして解剖台の上に腹向きに置く。マウスの皮膚を腹面(10cm)から背中にかけて縦一文字に切り、背腹の皮膚から肩胛に背中にかけて切る。皮膚を背に沿つて切り、Hとノノルネオタリジンの切片がでるようになる。この皮膚を指子と小刀を用いて結合組織から注意深く切り離す。この皮膚切片を裏返しに置くと、皮膚に埋したライツノーム-ミトコンドリア注入部分が見出される。この皮膚切片を種々に平にし、両端用解剖鏡を用いてライツノーム-ミトコンドリア注入部分の周りの屈曲血管を観察し、その数を計測する。屈曲血管の数を観察するとは、屈曲血管の数を全て同じにする(ノノル)。各々の鼠の屈曲血管の数の平均を算出する。そして、下式から出血率(%)を計算する。

例 / 表



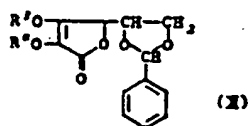
化合物番号	R ¹	R ²	平均出血率(%)	投与量範囲(mg/kg)
2	2,6-ジクロロベンジル	H	36	150-300
3	6-クロロベンジル	H	39	25-300
4	3-プロポキシベンジル	H	74	300
7	3-プロポキシベンジル	H	32	25
8	10-プロポキシベンジル	H	41	25
9	6-ベンジル	H	50	300
10	6-ベンジル	6-ベンジル	38	25-300
11	2-プロポキシベンジル	H	36	300
12	3-プロポキシベンジル	H	48	300
13	2-プロポキシベンジル	H	55	300
14	6-ヘキシル	H	31	25
15	6-ヘキシル	6-ヘキシル	73	25-150
17	6-ヘキシル	H	82	25-300
18	6-ヘキシル	6-ヘキシル	52	25
21	3-プロポキシベンジル	H	41	25
22	6-プロポキシベンジル	H	36	25-300
23	3-プロポキシベンジル	H	53	25-300
24	3-プロポキシベンジル	H	54	25
25	2,6-ジクロロベンジル	H	47	25-300
26	2,6-ジクロロベンジル	H	35	25

表 2 表



化合物番号	M ¹	R ²	平均収率 (%)	平均分子量 (g/mol)
36	H	H	48	10
37	o-メチルフェニル	H	38-62	25-100
41	2-フェニルエチル	H	30	120
42	2-フェニルプロピル	H	12	10
44	2-フェニルブチル	H	71	340
45	o-メチルフェニル	o-メチルフェニル	18-82	25
46	4-メチルフェニル	4-メチルフェニル	47-53	25-150
47	4-メチルフェニル	4-メチルフェニル	45	323
48	4-メチルフェニル	H	42-58	110
49	3-フェニルプロピル	H	36	130
51	o-メチルフェニル	H	15-85	25-150
52	o-メチルフェニル	o-メチルフェニル	15-85	25-150
53	3-フェニルプロピル	H	37-63	25
54	4-メチルフェニル	4-メチルフェニル	36-64	25
56	11-ヒドロキシドデカン	H	47	130
57	4-メチルフェニル	H	37-63	373-150
58	1-フェニルエチル	H	15	10
59	o-メチルフェニル	H	40	10
60	o-メチルフェニル	H	41	10
61	o-メチルフェニル	H	48	10
62	2-フェニルエチル	H	25 41	10-340

表 3 表



R ¹	R ²	収率 (%)
o-フェニル	H	60
2-フェニルエチル	H	31

※ 150 mg/10 収率内投与

表 4 表

3-O-β-D-グルコピラノシド-5,6-O-(1-β-D-グルコピラノシド)-L-アスコルビンの評価

収率内投与量 (mg/10)	収率 (%)
240	71.78 = 74.5
120	66.78, 75.71 = 72.5
60	72.50 = 62.5
30	58.38 = 48
15	45.17 = 32

更に、本発明化合物は収率が生じる際の収率形成収率として効果があることを見出した。この収率特性は、収率が起こり易く化学収率にはあまり反応しないマクソン糖 (M/O9) 糖 (Mellon long (M/O9) saccharose) を用いた人工収率モデルで観察された。この試験は以下のように行なう。

マクソン糖収率検定

マクソン糖 (M/O9) 糖は、同量濃度の3A LB/Cマクスにおいて収率可能な系として、保持される。この収率系はマイソン・リサーチ・インスティテュート (Mason Research Institute, Worcester, Mass.) の収率バンクから入手した。収率収率の研究に際しては、皮下で生育した収率を無菌的に扱い、はさみで少片に切り取り、僅やかに室温でトリブリン処理すると、均一な収率収率が得られる。これを RPMI-1640 培地 (M.A. Bioproducts, Walkersville, MD) に懸濁する。成熟した M/O9 糖はトリブリン・ブルー染色法 (Trypan blue exclusion) により決定し、

腫瘍の重さは血球計 (hemacytometer) により決定する。腫瘍の数は腫瘍/個あたり成虫雌雄 $\times 10^2$ 個に換算する。M/O9腫瘍は正常な雄性 BALB/C マウスに移植材料する。増殖量はマウス/区当り 0.5 ml (2×10^6 個の細胞) である。腫瘍細胞を移植する3日前に任意に10匹のマウスに腹腔内注射を腹腔内投与する。対照群には緩衝液 (0.5 ml) を腹腔内注射した。1日の死亡数を記録し、各々の群について平均生存期間を算定する。3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸に関する試験結果を同表に示す。陽性対照 (positive control) としてはサイトキサン (Cytosine) を用いた。表中、第1カラムは処置薬剤を、第2および第3カラムは30日または60日目の群当りの両方の数 (±標準偏差) を示す。

(以下余白)

処置薬剤 ^{a)}	群当りの両方の数 (平均±標準偏差)	
	16日目	
エマルホア (対照)	42.8 ± 1.0	
アスコルビン酸 (100 mg/kg)	33.8 ± 2.6	
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (30 mg/kg)	1.07 ± 3.4	
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (100 mg/kg)	1.30 ± 1.1	

^{a)} 薬剤は全て0日目から毎日投与した。

本剤が有用な化合物は、比較的無毒性で、マウスにおける LD₅₀ は400または1000 mg/kg 以上である。

成骨形成または血管新生に関する3番目の実験は、分化した腫瘍が再分化 (血管新生化) するのに要する時間に基づくものである。炎症反応は腫瘍の成長を促進し、遅延期 (lag phase) を短くさせる。この試験においては、ラットの背中の脱毛

処置薬剤	群当りの両方の数 (平均±標準偏差)	
	30日目	60日目
エマルホア (Emulphor) (対照)	1.58 ± 0.6	2.06 ± 1.8
サイトキサン (30 mg/kg) ^{a)}	2.4 ± 1.5	---
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (30 mg/kg)	1.8 ± 1.2	1.86 ± 1.3
3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (30 mg/kg)		
サイトキサン (30 mg/kg)	1.6 ± 0.6	陽性

^{a)} サイトキサンは12日目から6日毎に腹腔内投与した。

上記の実験における移植の成長率と数は通常以下であった。もつと速く発達する群の両方について更に試験するには、新しい移植可能系を用いた。第6表にこの実験の結果を示すが、ここでは対照としてアスコルビン酸を用いた。

部分に、被検薬剤を (ICFA投与の30分前に)、ICFA (Incomplete Freund's Adjuvant) とインディア (India)・インクと共に皮下注射して、注射部位をはっきりさせる。被検薬剤を投与しその30分後にICFAを投与するのを1日2回、3日間行なったのち、はっきりした注射部位の外周に腫瘍を移植する。週に一度の割合で4週間、動物の体重と腫瘍の大きさ (長さ×幅/2) を測る。再分化の腫瘍としてモリス肝癌 (5/23D) を用いた。

上記の実験方法によれば、3-O- α -オクタデシル- β -アスコルビン酸 (10~300 mg) を1日に1回または2回経口的に投与すると、再分化の腫瘍の成長を抑制するか、その発現を4~7日まで遅らせた。ICFA (0.5 cc) もそれぞれのラットに1日1回2回皮下投与した。

3番目の実験は、上記(1)式の化合物の原形形成阻害剤としての活性を示すためのものである。この試験方法とは、コラーゲン陽性反応法であり以下のようにして行なう。

タイプIのコラーゲンをストラヴィツァとニニ

11-11-58-101978 200

ニ (Strawick and Mami) [Bloodchemistry, 10, 3905 (1971)] の方法で牛の四肢軟骨から分離する。C のコラーゲンを D / M 酢酸に溶解し -20℃ で保存した。タイプⅡのコラーゲン溶液を 2 割 / 割の濃度まで濃縮し、少量の不完全なフロインドのアジュバント (ICPA) で完全に乳化する。コラーゲン (100.5 割) を含む乳濁液を 6 匹の生まれつきのルイス遺伝性ラット (Charles River Breeders, 170-2001) の、背中のいろいろな場所、に、皮内注射する。炎症応答を評価するための試験期間中 / 週間に 3 回それぞれのラットの注射量を測定して記録する。動物には殺滅薬剤を、1 週間に 3 日間 (月曜日から金曜日まで) 強制的禁口飼養で、カルボキシノテルセルローズに感傷して与える。本試験の終わり (25 または 30 日目) に、動物の血液を心臓穿刺により取り、血清中の抗タイプⅡのコラーゲン抗体の濃度を、 $\times \mu \text{g/ml}$ の $\times \mu \text{g/ml}$ 抗体濃度を、タイプⅡのコラーゲンを定量化せるグルタルアルデヒド誘導半抗原球 (Acrmann et al., Immunohistochemistry, 6, 47 (1969))

Andriopoulos et al., Arch. Rheum., 19, 612 (1976)】を用いた受動的血球凝集反応法により観察する。タイプⅡのコラーゲンに対する細胞反応または凝集阻害反応等はラウオ・ミトラフク・イヤー・インデックス・アッセイ (radioactive carboxyl assay) (Oostala, Immunology, 33, 561, (1977)) により測定する。実験において、タイプⅡコラーゲンによる免疫のために起こる骨質減少および重荷の効果は、それぞれの区から 2〜3 区選んで後投のラウオグラフを測定して決定する。陰性対照 (negative control) として何区かのラットには CFA だけを注射した。

上記の方法に従つて行なつたる実験においては、 $3-O-\alpha$ -オクタデシル- ω - $O-(1$ -メチルエタラデン)- ω - β -アスコルビン酸および $3-O-\alpha$ -オクタデシル- ω - β -アスコルビン酸を被膜薬剤とし、錠口的に用量 50 mg/粒を投与した。前者の化合物はタイプⅡのコラーゲンの注射により誘起される後症の増大を約 50% 抑制し、後者の化合物は後症増量をICFA処理ウツ

(陰性対照)の場合に比して実質的に変えることはなかつた。3-0-0-0-オクタデシル-1-アスコルビン酸を用量50mg/kgで用いた別の実験では、後投容量は、タイプⅡのコラーゲンで免疫してゐるが被検薬剤では処理していないラット(陽性対照)に比して、90~100%低くなつた。3-0-0-0-オクタデシル-5,6-0-0-(1-ノルチルエチラゲン)-1-アスコルビン酸を同じ用量で用いると、後投容量は陰性対照と差がなかつた。

3-0-0-オクタデシル-1-アスコルビン酸をもつて使用量で用いた場合、1/2500/19では投与量を約5%軽減させ、1/2500/19では投与量は対照と差がなかった。

2,3-ビス-0-(α -オクタデシル)- γ -
アスコルビン酸を用量/2.5gおよび2.5g/4gで
用いても浸透容量を低減させる(33~67%)。
3-0-(α -トリフルオロメチルベンジル)-
 γ -アスコルビン酸を2.5g/4gで用いても、浸
透容量はICFA対照の場合と実質的に同じであつ

5.

次に掲げる化合物は、用量ノヤリ／＼を母口咬
与したときタイプⅡのコラーゲン注射により引起
される後肢肥大を實質的に軽減させた。β-0-
α-ヘプタデシル-L-アスコルビン酸、γ-0-
0-ビス(β-シアノペンチル)-ε-6-(ノ-
ノテルエチリデン)-L-アスコルビン酸、β-
0-(β-シアノブチル)-ε-6-(ノ-ノテル
エチリデン)-L-アスコルビン酸およびγ-
0-(ノ-α-ゲシルエチリデン)-L-アスコ
ルビン酸。

本発明化合物を眼薬形成用原料として利用する
際には、経口的にも経皮的にも投与してよいが
経口投与が好ましい。経口用剤としては、(1)式
の化合物の適量を、 N 倍以上の沈降される質素上研
磨される賦形剤、例えばゲンブンなどと混合し、
 N コパール中に N 用量またはその数分の N を含む
ようにゼラチンコパールに入れておく。または、
黒物、ゲンブン、滑沢剤およびその他の所望に応
じた質素上研磨される賦形剤の混合物を、点注成

112658-131978 (21)

分をそれぞれが100〜300を含むように規則に打錠する。錠剤には、ノ用量より少量か成分のノ量を用いる場合は、調整をつけること。片頭痛投与用には、薬物を用意または薬品として受与する。どの投与形態をとるにしても、各々の薬物単位用量は、原形薬を溶解するのに有効なだけの量の上記(1)式の化合物を含むようにする。哺乳動物におけるノ日の用量は、哺乳動物の体重当り10〜100mg/日の範囲内とする。

特許出願人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー
代 理 人 弁理士 岩崎 光雄

第1頁の続き

Int. Cl.

(C 07 D 407:04

307:00

317:00)

(C 07 D 405:12

307:00

209:00)

(C 07 D 405:14

307:00

317:00

209:00)

識別記号

庁内整理番号

7043-4C

7432-4C

7043-4C

6807-4C

7043-4C

7432-4C

6807-4C

発 明 者 ラッセル・エル・パートン

アメリカ合衆国インディアナ州

インディアナポリス・ペルーガ

・レイン・アプト1-B3475番

地

発 明 者 ジェス・アール・ビュリー

アメリカ合衆国インディアナ州

インディアナポリス・ホイト・

アベニュー4306番地

発 明 者 ステファエン・エル・ブリッグス
アメリカ合衆国インディアナ州
クレイトン・ルーラル・ルート
#1ボックス483

発 明 者 ジョセフ・ダブリユ・パートン
アメリカ合衆国インディアナ州
グリーンフィールド・アール・
アール#4ボックス360